

Koklear Mikro-Dolaşımın Hemodinamik ve Hemoreolojik Özellikleri

Hemodynamic and Hemorheological Features of Cochlear Microcirculation

Denizhan KARIŞ

DK: [0000-0002-5976-4107](https://orcid.org/0000-0002-5976-4107)

İstinye Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Kan akışının hemodinamik ve hemoreolojik özellikleri doku perfüzyonu için hayati öneme sahiptir. İç kulağın iyon/sıvı dengesinin sağlanması, glukoz ve diğer besinlerin temini, atık ürünlerin uzaklaştırılması açısından koklear mikro-dolaşım çok önemlidir. Kan akışının temel belirleyicisi olan kan viskozitesi; plazma viskozitesi (PV), hematokrit, eritrosit deformabilitesi ile eritrosit, lökosit ve trombosit agregasyonundan etkilenmektedir. PV ise başta fibrinojen olmak üzere plazma proteinleri ve lipitlerin etkisi altındadır. Damar duvarı ile kan dokusu arasında bir arayüz oluşturan endotel; hemodinamik ve hemoreolojik olarak uyarılır. Endotelden salınmaya başlanan biyo-belirteçler, endotelin kaygan yüzeyini bozarak endoteli pro-inflamatuar, pro-aterojenik ve pro-trombotik bir yüzeye dönüştürür ve damar düz kas hücrelerinde proliferasyon olur. Koklear mikro-dolaşım koklea yapısını dışarıdan sardığından, koklear mikro-dolaşımındaki değişimler duyuşal tüy hücrelerinin de içinde bulunduğu Korti organını hızlıca etkilemektedir. Dislipidemi sürecinde gelişen lipit peroksidasyonu sonucunda, yüzey gerilimi artıran hücre membranı sertleşerek ve daha kırılabilir hale gelerek perfüzyonun bozulmasına yol açar. Stria vaskularis yapısında birbirlerine sıkıca bağlanan koklear endotel hücreleri ve bu hücreleri çevreleyen bazal membran kan-labirent bariyeri (KLB) sistemini oluşturur. Perilenf ile endolenf iyon/sıvı dengesi, tüy hücrelerinin iyonik içeriği KLB tarafından ayarlanmaktadır. Koklear endotel hücrelerini kısmen saran perisitler ise kasılabilir yetenekleri sayesinde, koklear mikro-dolaşımın otonom olarak regülasyonunu sağlamakta ve kokleadaki potasyum düzeyini düzenlemektedir. Uyarılan endotel dokusundan salınan moleküller, damar düz kas hücrelerinin ve perisitlerin gevşemesini sağlayarak doku perfüzyonunu düzenlemektedir. Makro-dolaşım ve mikro-dolaşımında patolojik değişimler; hipoksi ve iskemiyeye çok duyarlı olan tüy hücrelerini etkileyerek işitmeyi bozabilmektedir. Bu patolojik süreçlerin başlamasında, ilerlemesinde ve olası komplikasyonların gelişmesinde sorumlu olan hemodinamik ve hemoreolojik yolların açıklanmasına ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Koklea, mikro-dolaşım, hemoreoloji, doku perfüzyonu

Abstract

Hemodynamic and hemorheologic features of blood flow is crucial for tissue perfusion. Cochlear micro-circulation is very important for ion/fluid balance of cochlea, glucose and nutrient supply, and disposal of waste products. Blood viscosity as basic determinant of blood flow is effected from plasma viscosity (PV), hematocrit, erythrocyte deformability, and aggregations of erythrocytes, leukocytes and thrombocytes. PV is under the effect of plasma proteins as primarily fibrinogen and lipids. Endothelium that constitutes an inter-face between vessel wall and blood is stimulated from hemodynamic and hemorheological alterations. Bio-markers secreted from endothelium transform the smooth surface of endothelium into a pro-inflammatory, pro-atherogenic and pro-thrombotic surface, and smooth muscles of vessels proliferate. Cochlear micro-circulation encompasses the cochlea outwardly, thus alterations of cochlear micro-circulation effects hair cells located in Corti organ. As a result of lipid peroxidation in dyslipidemia process, cell membrane with increased surface tension stiffens and becomes more fragile, leading to disturbed perfusion. Cochlear endothelial cells tightly attached together in stria vascularis and basal membrane ensheathing them form blood-labyrinth barrier (BLB), which regulates perilymphatic and endolymphatic ion/fluid balance and ionic content of hair cells. Pericytes that partially encircle cochlear endothelial cells regulate cochlear micro-circulation autonomously via their contractility abilities, and regulate potassium concentration in cochlea. Molecules secreted from induced endothelium control tissue perfusion by providing relaxation of vascular smooth muscle cells and pericytes. Pathologic alterations of macro-circulation and micro-circulation deteriorate hearing via effecting the hair cells sensitive to hypoxia and ischemia. There is need to explain haemodynamic and hemorheological pathways responsible for onset and progression of these pathological processes and development of possible complications.

Keywords: Cochlea, micro-circulation, hemorheology, tissue perfusion

Giriş

Dokuların perfüzyonu; dokularda gaz değişimi, dokuların besin ihtiyaçlarının karşılanması, atık maddelerin dokudan uzaklaştırılması ve doku tamir süreçleri açısından hayati öneme sahiptir. Dolaşım sisteminin merkezinde bulunan kalp, düzenli aralıklarla kasılarak ve gevşeyerek pompa görevi yapmakta ve kan dokusunu periferik bölgelere pompalamaktadır. Kalbin kasılma (sistol) ve gevşeme (diyastol) hareketleri elektrokimyasal sinyaller tarafından kontrol edilmektedir. Kalpte sol ventrikülün kasılmasıyla oluşan itici güçle aortaya fırlatılan oksijenlenmiş kan; basınç farkının etkisi sonucunda sırasıyla arterler, arteriyoller, kapillerler, venüller ve venlerden geçerek tekrar sağ atriyuma dönmektedir. Bu döngü sistemik dolaşım olarak adlandırılmakta ve sağ atriyuma dönen kanın oksijenlenmesi amacıyla akciğerlere ulaştırıldığı sistem ise pulmoner dolaşım olarak adlandırılmaktadır (1-3).

Dolaşım Sisteminin Hemodinamik Özellikleri

Dolaşım sistemi dahilinde kalbin oluşturduğu itici güç sayesinde arteriyel sisteme doğru bir kinetik enerji aktarımı olmaktadır. Bernouilli Eşitliği ile ifade edildiği üzere, organizmada kinetik enerji, potansiyel enerji ve hidrostatik basınç tarafından oluşturulan iç enerji birbirine dönüşerek ve toplam enerji korunarak akımın sürekliliği sağlanmaktadır (1,2,4,5).

Dolaşım sistemini oluşturan damarların üç katmanlı histolojik yapıları, endotele ait yapısal özellikler, damarları çevreleyen düz kasların kalınlığı, adventisya tabakasını oluşturan bağ doku yapısı ve basınç özellikleri birbirinden oldukça farklıdır (6). Sistemik ve pulmoner dolaşım sistemlerini oluşturan kan damarları birbiriyle seri ve paralel bağlanarak kapalı bir sistem oluşturmaktadır. Birbirini takip ederek seri bağlantı özelliği gösteren damarlarda toplam direnç, her damara ait olan dirençlerin toplamına eşittir. Kapiller damar sistemindeki gibi paralel olarak bağlanan damarlarda ise toplam direnç, yapıyı oluşturan tüm damarlar tarafından paylaşıldığından daha düşük bir değere sahiptir. Damar yapısında fizyopatolojik süreçler dahilinde gelişen darlık, dıştan bası sonucu sıkışma gibi durumlarda, damar içindeki direnç artacak ve o bölgeden geçen kan akımı azalacağından perfüzyon da azalma yönünde etkilenecektir (1,2).

Aorta hacmi her sistolde artar ve takip eden diyas-

tol süresinde daralır. Bunun sonucu olarak arteriyel sistemde pulsatil bir kan akımı oluşurken, venlerdeki kan akımı ise süreklidir ve periferden santrale doğru bir yapı gösteren kapakçıklarla kontrol edilmektedir. Poiseuille Yasası'na göre kan akımı basınç farkı, damar çapı ile doğru orantılı ve damar uzunluğu ve viskozite ile de ters orantılıdır (1,2). Kan basıncının özellikle arteriyel sistemde daha çok olmak üzere damar duvarı üzerinde uyguladığı germe kuvveti, damar duvarını oluşturan kas katmanını üzerinde dairesel olarak dağılmaktadır. Laplace Yasası ile açıklanan bu ilişkiye göre, germe kuvveti damar basıncı ile doğru orantılı, damar çapı ile de ters orantılıdır (6,7).

Kan dokusunun, damar lümeni içerisinde fizyolojik olarak birbirine paralel ve düzgün tabakalar üzerinden kayarak gösterdiği akış biçimine laminar akış adı verilmektedir. Laminar akışın merkezinde akış hızı maksimum ve basınç minimum, damar çepesinde ise plazmanın damar lümenine temas ettiği noktalarda akış hızı minimum ve basınç maksimumdur. Bunun sonucu olarak, laminar akışta parabolik bir hız profili özelliği bulunmaktadır. Türbülans akım ise akış şeklinin düzgün olmadığı, belirli bir düzen ve frekansın olmadığı akış biçimidir. Türbülans akımın girdapsı özelliği, akış boyunca hızlı ve çalkantılı alanlar oluşturarak endotel üzerinde ve kan hücreleri üzerinde sürtünme kuvvetinin oluşmasına yol açmaktadır (1,2,4,5). Laminar akış damarların anatomik çatallanma bölgelerinde veya damarın dıştan hafifçe baskı altına durumlarda, türbülans akıma dönüşmekte ve türbülans akımın sona erdiği noktalardan itibaren tekrar laminar akım etkin olmaya başlamaktadır. Ateroskleroz, dilipidemi, diyabet ve tromboz gibi fizyolojik değişimlerin tolere edilemediği durumlarda ise türbülans akım özelliği hâkim olmaya devam etmektedir. Dolayısıyla, artan sürtünme kuvveti ve yüksek viskozite varlığında oluşan ısı enerjisi; damar içi basınç, direnç, viskozite ve endotel yüzeyinde patolojik değişim sürecini tetiklemektedir (1,3,8).

Damar içinde akış gösteren kan dokusunun damar duvarı üzerinde yarattığı hemodinamik sürtünme kuvveti kayma gerimi olarak adlandırılmaktadır. 'Kayma' kelimesi sürtünme kuvvetini veya paralel (teğetsel) kuvveti temsil eder. Kayma geriminin fizyolojik şartlarda yüksek olması beklenir. Fizyolojik

kayma geriminin etkisi altında, endotel hücreleri uzun eksenleri boyunca iğsi yapılara dönüşmekte ve endotel kaynaklı nitrik oksit (eNOS) gibi damar koruyucu maddelerin salınımı gerçekleşmektedir. Diğer yandan, damarların anatomik çatallanma noktalarında; damarların çaprazlaştığı bölgelerde; ve ateroskleroz, hipertansiyon, diyabet ve trombüs gibi damar lümenini daraltan durumlarda kayma gerimi kısmi olarak azalır. Bu şartlarda, endotel hücreleri uzama yeteneklerini kaybeder, eNOS üretimi azalır, okside-yüksek dansiteli lipoprotein (ox-LDL) oluşumu artar ve endotelden adezyon molekülleri, selektinler ve tümör nekrozis faktör-alfa gibi moleküllerin sentezi başlar (3,4,8,9). Kayma hızı ise kan akımının akış tabakaları arasındaki hız gradyanı olarak tanımlanmaktadır. Fizyolojik şartlarda yüksek olan kayma hızı, kanın akışkanlığını artırır ve eritrositlerin düzgün bir akış göstermelerine izin verir. Kayma hızı düştüğünde ise, kan akışı bozulur ve eritrositler birbirlerine yapışarak kümeler oluştururlar (4,9). Viskozite; laminar akış şartlarında kayma gerimi ile kayma hızı arasındaki doğrusal orandır. Akış tabakaları arasındaki sürtünmeden kaynaklanan akıma karşı direnç de tanımlanmaktadır. Kan akışında damarın endotel yüzeyi sabit olan tabakayı, plazma ve kan hücreleri ise hareketli olan kısmı oluşturmaktadır. Endotel hücreleriyle kan dokusu arasında bir ara yüz oluşturan plazma geri kaldığından kan akımı damar çeperinde yavaş, damar merkezinde ise hızlıdır. Laminar akışta hakim olan parabolik akım bu mekanizmayla oluşmaktadır (4,5,8,9). Kan dokusunun santrifüj edilmesiyle tüpün üstünde kalan sıvı kısmı olan plazma Newtoniyen özellikte bir sıvıdır. Plazması ve şekilli elemanlarıyla süspansiyon özelliği gösteren kan ise non-Newtoniyen özelliktedir (3,8).

Dolaşım Sisteminin Hemoreolojik Özellikleri

Hemoreoloji kelimesi Yunanca kökenli olup, 'haima' (kan), 'rheos' (akış) ve 'logos' (bilim) ifadelerinin birleşimidir. Hemoreoloji; kan akışı, kanın akış özellikleri ile kanı oluşturan plazma ve kan hücrelerinin akış özelliklerini inceleyen bilim dalıdır (1-3). Kan akışının fizyolojik şartlarda sağlanabilmesi; doku perfüzyonu, dokuların beslenmesi, dokularda gaz değişimi ve atık maddelerin dokulardan uzaklaştırılması için hayati öneme sahiptir (8,9).

Kanın akmaya karşı gösterdiği direnç olarak tanımlanan kan viskozitesi (KV), kanın akışkanlığını temel olarak belirleyen bir faktördür. Viskozitenin bu biyofiziksel özelliği, damar duvarlarına olan sürtünmenin, venöz dönüş hızının, kalbin kanı pompalaması için gereken işin ve dokulara ve organlara ne kadar oksijen taşıdığı konusunda kritik belirleyici yapar. KV'yi etkileyen temel unsurlar plazma viskozitesi (PV), hematokrit değeri, eritrosit deformabilitesi ile eritrosit, lökosit ve trombosit agregasyonudur. Tam kan santrifüj edilerek kan hücreleri çöktürüldüğünde elde edilen plazma, kanın sıvı kısmını oluşturmaktadır. Plazma, kan hücreleri için süspansiyon oluşturarak içeriğini oluşturan proteinler, lipitler ve diğer yapılarla, akışkanlık özelliğiyle ve endotel-kan ara yüzündeki biyomekanik özelliğiyle büyük öneme sahiptir. Plazma proteinlerinden fibrinojen, plazma düzeyi düşük olmasına rağmen büyük ve asimmetrik moleküler yapısı nedeniyle PV ve KV için oldukça önemlidir (3,8).

Hematokrit, eritrosit sayısının tam kan miktarına oranıdır ve yüzde olarak ifade edilir. Hematokrit değeri eritrosit sayısı ve eritrosit boyutuyla ilişkilidir. Kardiyovasküler hastalıklar (KVH), anemi ve hipoksi gibi durumlarda artan hematokrit değeri, KV'de de artışa neden olmakta ve doku oksijenlenmesinin bozulmasına sebep olmaktadır. Hematokrit değeri geniş çaplı damarlarda tanımlanan makro-dolaşımda daha yüksektir (1-3). Diğer yandan, mikro-dolaşımda eritrositler dar çaplı damarlarda dizildiği için PV ve eritrositlerin şekil değiştirebilme yetenekleri ön plana çıkmaktadır. Kapiller düzeyinde eritrositlerin bikonkav disk şekillerini değiştirerek birbirine yaklaşması ve damar merkezine doğru iç içe geçen parasütler gibi dizilmelerine Fahreus-Lindquist etkisi denir. Bu şekil değiştirme özelliği eritrositlerin esnek ve hareketli olan membran yapılarıyla yakından ilişkilidir. Eritrosit deformabilitesi olarak adlandırılan bu özellik eritrositlerin belirli bir stres seviyesi altında hemolize uğramadan şekil değiştirme yeteneklerini ifade etmektedir (3). Klinik açıdan önemli olan bu özellik sayesinde eritrositler, sıvı akışındaki mekanik kuvvetlerin etkisi altında veya mikro-dolaşımdan geçerken şekillerini büyük ölçüde değiştirebilmektedirler. Deformabilitenin çok azaldığı veya tamamen etkilendiği patolojik tablolarda ise eritrositler kırılan hale gelir ve yapılarında bozunmalar görülmeye başlar (3,5,8,9). Eritrosit agregasyonu, eritrositlerin

düşük kayma gerimi altında veya kan akışının durma noktasına geldiği noktalarda oluşturduğu kümelenmeyi ifade etmektedir. Eritrositlerin arasında fizyolojik şartlarda negatif özellikte olan itme gücünü gösteren Zeta potansiyeli azalır ve eritrositler rulo şeklinde kümelenirler (3,5,8). Hiperlipidemi ve başta fibrinojen olmak üzere plazma protein düzeyindeki artışlar, eritrosit agregasyonunun artışı sağlayarak kan akışındaki sıvı tabakaları arasındaki sürtünmeyi artırır. Takiben KV de artarak, kan akış hızı belli yerlerde durma noktasına gelir (3,5,8,9).

Lökositlerin eritrositlerden farklı olarak çekirdek yapısının varlığı ve yapısal hücre iskeletinin olmayışı nedeniyle deformabilite yetenekleri kısıtlıdır. Lökositler inflamasyon sürecinde aktifleşerek ameboid hareketlerle dokuya geçiş yapmaktadırlar. Bu süreç dahilinde eritrosit membranıyla etkileşime girerek lipid peroksidasyonunu artırır ve dolayısıyla eritrosit deformabilitesini azaltırlar. Lökosit agregasyonu KV'yi büyük oranda etkileme gücüne sahip olmamakla birlikte, inflamasyon ve iskemi durumunda damar duvarına yapışan lökositlerin aterosklerotik ve trombotik bir yüzey oluşturması mikro-dolaşım açısından klinik öneme sahiptir (10). Trombosit membranı ile sağlıklı damar endoteli arasında bir itme kuvveti bulunur, diğer yandan damar endoteli hasarlandığında trombositler damar endoteline yapışma eğilimi göstermektedir. Negatif yüklü olan kollajen, pozitif yüklü olan trombositlerin hasarlı endotel hücrelerine yapışmasını sağlar. Fiziksel ve kimyasal olarak uyarılan trombositlerin yapısal ve metabolik değişime uğraması sonucunda aktive olurlar ve şekillerini değiştirirler. Aktive olan trombositler üzerine fibrinojen köprüleri kurular ve trombositler agregate olarak KV artışına sebep olur (9,11).

Endotel dokusu kan ile damar duvarı arasında kaygan ve sağlam bir yüzey oluşturmaktadır. Kan akışının bozulmasını takiben, hemodinamik ve hemoreolojik faktörlerin endotel hücreleri uyarılmasıyla, biyomekanik ve biyokimyasal yollarla aktifleşir (12,13). Böylece, endotel hücrelerinde başlayan inflamasyon ve oksidatif hasar süreci ateroskleroz zemininde etkili olmaktadır. Gelişen intimal hiperplaziyi takiben, lökositler de endotel dokusundan geçerek damar duvarına geçerler. Endotel dokusuna adezyon yapan monositler, intima düzeyini geçtikleri anda makrofajlara dönüşürler. Kan dolaşımında bulunan lipitler, makro-

faj hücrelerinin sitoplazmasına alınarak sindirilmeye başlar. Damarın kas tabakasında ise yine biyomekanik ve biyokimyasal uyarılar sonucunda düz kas proliferasyonu gelişerek ve damar lümeni daralarak damar sertliği süreci başlar (3,5,10,12,13). Damarın kas tabakasında ise yine biyomekanik ve biyokimyasal uyarılar sonucunda düz kas proliferasyonu gelişerek ve damar lümeni daralarak damar sertliği süreci başlar. Fizyolojik şartlarda damar vazodilatasyonu açısından etkin olan eNOS düzeyi aterosklerotik süreçte konsantrasyon ve işlev açısından yeterli olmamaktadır. Pouiseuille Yasası'nı ateroskleroz zeminine uyarladığımızda, damar yarıçapı daralacağından kan akımı da yaklaşık olarak 16 kat azalmakta ve doku perfüzyonu negatif yönde etkilenmektedir. Endotel hasarı zemininde gelişen risk faktörleri arasında hipertansiyon, hiperlipidemi, hiperglisemi, obezite, genetik yatkınlık, sigara ve tütün kullanımı bulunmaktadır (1,9,10,12,13).

Koklear Mikro-Dolaşımın Önemi

Periferik dokularda oksijen (O₂) ve karbon dioksit (CO₂) arasındaki gaz değişimi, besin ihtiyacının karşılanması ve atık ürünlerin toplanması; hemoreolojik açıdan mikro-dolaşımı özelliklerini daha ön plana çıkarmaktadır (1,2). Koklea akustik sinyallerin mikro saniyeler düzeyinde elektrik sinyallerine çevrildiği ve yüksek enerjinin gereksinim duyulduğu bir yapıdır. İç kulağın iyon ve sıvı dengesinin sağlanması, glukoz ve diğer besinlerin temini, atık ürünlerin uzaklaştırılması ve koklear homeostazis için koklear mikro-dolaşımın optimum olarak işlev görebilmesi çok önemlidir (14,15).

Koklear Dolaşımın Anatomisi ve Fizyolojisi

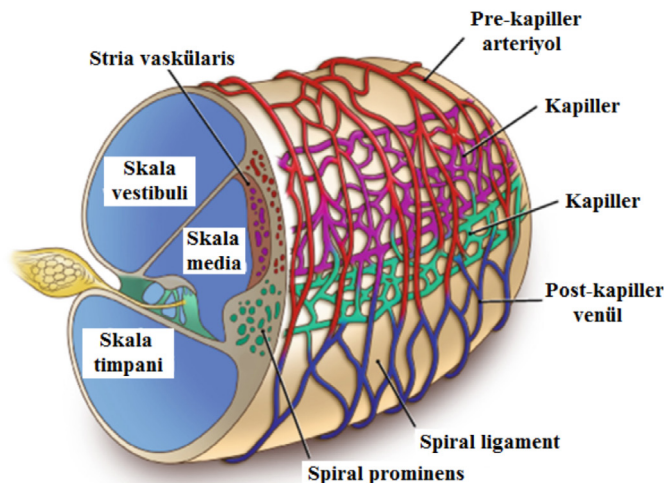
Koklear mikro-dolaşımın özelliği, kokleayı besleyen damarların koklea yapısını dışarıdan bir ağ gibi saran bir anatomiye sahip olmasıdır. Koklear dolaşım labirintin arterin verdiği bir daldan sağlanmaktadır. Labirintin arter birçok kişide anterior inferior serebellar arterden köken alsa da, nadiren baziler arterden de çıkabilir. Labirintin arterin dalı olan koklear arter, sekizinci kafa sinirinin koklear dalıyla birlikte internal akustik kanala girerek iki dala ayrılır: Spiral modiolar arter ve vestibulo-koklear arter. Spiral modiolar arter, lateral koklear duvar üzerinden ge-

çerçer spiral ligament ve stria vaskularisi oluşturur (15-17). Spiral ligamentin kapiller sistemi küçük çaplı kollateral damarlara ayrılarak pre-kapiller, kapiller ve post-kapiller olmak üzere üç ana damar ağı oluşturmaktadır. Arteriyovenöz anastomozlar sayesinde oluşturulan koklear venler ise arterlerin tersi yönünde olmak üzere arterlerle aynı isimleri alırlar. İnsanlarda koklear dolaşım, kardiyak debinin 1/1.000.000 olmak üzere oldukça küçük bir değere sahiptir (15). Stria vaskularisin kan akım hızı, spiral ligamentteki ne göre çok daha yavaştır. Spiral ligamentin kapiller sisteminde bulunan düz kas hücreleri lateral duvarın kan dolaşımını düzenlemektedir. Stria vaskularisin kapiller sistemi ise özelleşmiş bir damar epiteline sahiptir. Strial kapillerler kan dolaşımının düzenlenmesinde küçük bir role sahipken, endokoklear potansiyelin oluşması, iyon transportu ve endolenfatik sıvı dengesi için çok önemlidir (15) (Şekil 1). Strial bölgedeki olası damarsal patolojiler endokoklear potansiyelin azalmasına ve işitme kaybına yol açmaktadır. Perfüzyonun azalması veya bozulması sonucunda gelişen kronik hipoksiye bağlı olarak, kokleada kalıcı hipoksi oluşmaya başlar ve Korti organında fonksiyon bozukluğu gelişir (18). Dolayısıyla koklear mikro-dolaşımdaki değişimler, duyuusal tüy hücrelerinin de içinde bulunduğu Korti organını hızlıca etkilemektedir (15). Kokleadaki tüy hücreleri hipoksi-

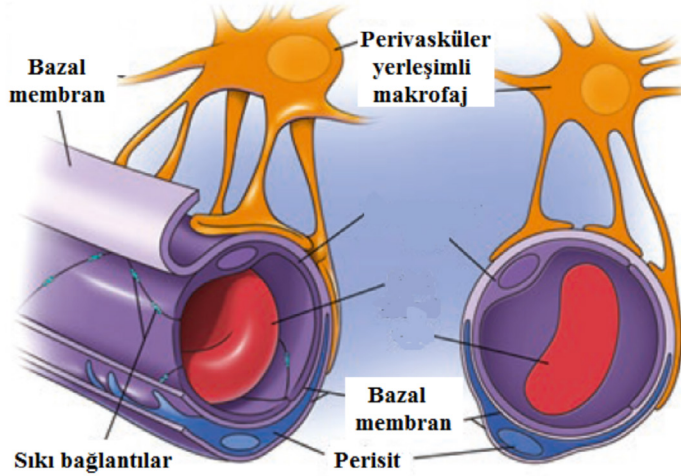
ye çok duyarlıdır. İç kulak fizyolojik koşullar altında, iç kulak sıvılarının ve besin maddelerinin dengesini korumak için oldukça kararlı ve dayanıklı bir sistemdir. Bu sistem kan akışının otoregülasyonu, iyon taşınmasının kontrolü ve kan-labirent bariyeri (KLB) mekanizmalarıyla kontrol edilmektedir (18,19).

Koklea; retina, beyin ve böbrekler gibi damarlanma açısından bir uç organ yapısı oluşturmaktadır. Damar yapısında ve/veya dolaşımdaki problemler hipoksik koşullara oldukça duyarlıdır. Hipoksik koşullar altında vital organlar için kompensatuar mekanizmalar gelişmektedir. Koklear dolaşım baziler arter, anterior inferior serebellar arter ve spiral modiolar arter boyunca hakim olan otonomik regülasyonla kontrol edilmektedir. Korti organının dolaşımı kan damarlarından doğrudan sağlanmaz, oksijen ve besin maddelerini spiral çıkıntının damarlarından sağlamaktadır. Bu kontrol mekanizmalarının bozulması ve damar lümeninde daralma, eritrosit agregasyonu, kayma hızında azalma ve eritrosit deformabilitesindeki azalma gibi hemoreolojik değişimlerin gelişmesi sonucunda koklaer kan akımının bozulduğu gösterilmiştir (17). İç kulağın dolaşım sistemi daha önce yapılan araştırmalarda çok iyi açıklanmış olsa da, dolaşım sistemiyle ilgili moleküler mekanizmaların aydınlatılmaya ihtiyacı vardır (15).

Şekil 1: Koklear dolaşım (18. kaynaktan değiştirilmiştir) (18).



Şekil 2: Stria vaskülariste bir kapiller kesiti (18. kaynaktan değiştirilmiştir) (18).



Koklear Dolaşımda Perisitlerin Rolü

Kokleanın lateral duvarındaki kapillerler dahilinde birçok perisit bulunmaktadır. Perisitler düz kas hücrelerine benzer yapılardır ve pluripotent kök hücreler olarak kabul edilirler. Perisitlerin hücre çekirdekleri belirgin olarak büyüktür, sitoplazmaları küçük hacimlidir ve endotel duvarını saran çıkıntılara sahiptirler. Stria vaskülaris ve spiral ligamentteki perisit/endotel hücre oranı retinadaki gibi 1:2'dir. Perisit sayısı her doku ve her hücre yapısında farklılıklar göstermektedir (15,18,19). Spiral ligamentteki perisitler desmin, F-aktin ve tropomyozin gibi kontraktil proteinler aracılığıyla damarda vazokonstriksiyon etkisine sahiptirler. Diğer yandan, stria vaskülaristeki perisitlerde ise tropomyozin yoktur, onun yerine fazla miktarda desmin proteini bulunur. Perisitlerin kapiller kan akışı, damar oluşumu, immün cevap ve endotel aktivitesinin düzenlenmesi gibi mekanizmalardan sorumlu oldukları bilinmektedir. Ayrıca, vazoaaktif peptitler, metabolik faktörler, büyüme faktörleri ve sitokinlerin sentezinden de sorumludurlar (15). Bu görevlerine ek olarak, stria vaskülaristeki perisitler endotel hücrelerindeki sıkı bağlantı bölgelerini destekleyerek kan-doku bariyerinin bütünlüğünü sağlamaktadır (18,19) (Şekil 2).

Kokleadaki Perivasküler Yerleşimli Makrofajlar

Kokleada stria vaskülarisin yapısında bulunan perivasküler yerleşimli makrofajlar (PVM) doku makrofajlarından farklı özellikte olarak hem makrofaj hem de melanosit özelliğine sahiptirler. PVM'ler endotel hücrelerin bazal laminalarının belli bölgelerine uzantılar vererek perisitlerle birlikte damar yapısına katılmaktadır. PVM'lerin nöral krestten köken aldıkları ve stria vaskülarise doğru göç ettikleri düşünülmektedir. İnflamasyon, hücre kalıntılarının temizlenmesi, anti-oksidan aktivite ve immün sistemin desteklenmesi gibi görevleri vardır (18).

Koklear Dolaşımda Fibrositlerin Rolü

Kokleanın lateral duvarında bulunan fibrositler; yapısal görünümüne, immün boyanma özelliklerine ve yerlerine göre beş gruba ayrılırlar. Fibrositlerin görevi iyon transportuna katılmalarıdır. Tüy hücrelerinden potasyumun (K^+) ara bağlantılar aracılığıyla strial intermediate hücrelerine ve marjinal hücrelere geri dönüşünü sağlayarak EP'nin oluşumunu kolaylaştırırlar. Fibrositlerin aktive olması sonucu araşidonik asit metabolitleri salınarak kapiller çap ve kan akımı kontrol edilmektedir (15,20,21).

Koklear-Vasküler Ünit (Perisit-Fibrosit Bağlantısı)

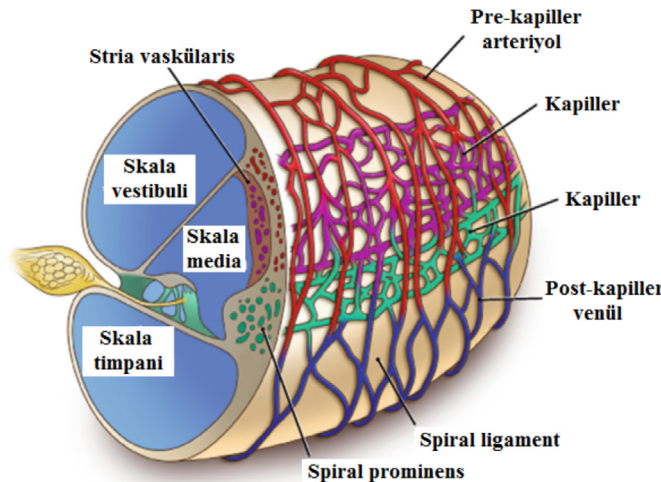
Kulak kepçesi tarafından toplanarak dış kulak yolu aracılığıyla timpanik membrana iletilen akustik dalgalar, timpanik membrandan geçer ve orta kulağa ulaşır. Orta kulakta yükseltgenen ve mekanik enerjiye dönüşen akustik sinyaller, iç kulağa iletilir. İç kulakta ise mekanik sinyal enerjisinin elektrik sinyallerine dönüşmesi gerçekleşir. Bu sinyal dönüşümü süreci için gereken oldukça yüksek enerji, O₂ ve besin maddelerinden karşılanmaktadır. Dolayısıyla, koklear kan akımının düzenlenmesi hem sistemik dolaşım hem de lokal kontrol mekanizmaları tarafından kontrol edilir (1,3). Akustik dalgaların orta kulak ve iç kulakta sırasıyla yarattığı mekanik sinyaller ve tektoryal membran tarafından mekaniksel olarak uyarılan tüy hücrelerinde oluşan elektriksel sinyaller, fibrositlerin aktive olmasına neden olur. Takiben, perisitler de aktive olarak lokal dolaşım üzerinde vazodilatasyona sebep olarak kapiller dolaşımı kontrol ederler (15,19).

Koklear Dolaşımın Lokal Metabolitlerle Kontrolü

Koklear dolaşımı etkileyen birçok metabolik etken bulunmaktadır. Bu metabolik etkenlerden bazıları

nitrik oksit (NO), prostogladin E (PGE), adenosin trifosfat (ATP), laktat ve K⁺'dir. NO damar tonusunu düzenlemede etkili olan ve lokal kan akımını kontrol eden bir moleküldür. Koklear damar hücrelerinde ve damar düz kas hücrelerinde varlığı gösterilen NO'nun görevi siklik guanilat monofosfatı (cGMP) aktive ederek düz kas ve perisit gevşemesini sağlamaktır. Bu etkinin yanında, voltaj kapılı kalsiyum (Ca²⁺) kanallarını doğrudan inhibe ederek damar düz kas hücrelerini gevşetir ve spiral modiolar arterin endotel hücrelerindeki ve düz kas hücrelerindeki ATP duyarlı K⁺ kanallarını aktive ederek hiperpolarizasyon ve takiben düz kas gevşemesine neden olmaktadır (15,22). PGE kan akımı düzenlemesinde etkileri olan araşidonik asit metabolitlerinden biridir. PGE sinyal yollarını varlığı stria vaskularis, spiral ligament ve Korti organında gösterilmiştir. PGE₂ iç kulak kan akımını arttırmakta ve idyopatik ani sensorinöral işitme kayıplarında tedavi protokolünde kullanılmaktadır. ATP endotel hücrelerinde hücre içi Ca²⁺'yı arttırarak spiral ligament kapiller ağında dilatasyona neden olur. Laktat genel metabolizmanın bir yan ürünü olarak sistemik dolaşımın lokal kontrolünde etkindir. Kokleadaki perilenfin laktat düzeyi, kana ve beyin omurilik sıvısına göre daha yüksektir. Koklear dolaşımında laktatın etkisi tam olarak açıklanmamış olsa da, fibrositler üzerinde NO'nun vazodilatasyon etkisi bilinmektedir (15). Kokleada hücre

Şekil 3: Kan-beyin bariyeri ile kan-labirent bariyerinin karşılaştırılması (19. kaynaktan değiştirilmiştir) (19).



dışı K^+ düzeyinin 10 mM olmasının peristlerde kasılma etkisinin olduğu bulunmuştur. Duyusal tüy hücreleri aracılığıyla endolenfatik K^+ geri dönüşümü ve duyusal olmayan destekleyici hücrelerin normal işitme fonksiyonunun sürdürülmesinde önemli rol aldığı gösterilmiştir. Koklear dolaşım anatomik olarak kan akımından uzak olsa da koklear hücreler ara bağlantılara sahip olan fibrositler ve ara hücreler ile birlikte çalışmaktadır. Tüy hücreleri arasındaki ara bağlantılar ve lateral duvarı destekleyen hücreler arasındaki K^+ hareketi sonucunda interstisyel alanda K^+ düzeyleri değişkenlik gösterir (15,20,21).

Stria Vasküleristeki Kan-Labirent Bariyeri (KLB)

KLB'nin yapısında endotel hücreleri ve onların altındaki bazal membran bulunmaktadır. KLB'nin kan beyin bariyerinden (KBB) farkı, bazal membranın tek katlı olmasıdır. Kan beyin bariyerinde bazal membran çift katmanlıdır. Birbirlerine sıkı bağlantılarla kenetlenmiş olan endotel hücreleri seçici geçirgen bir bariyer oluşturarak sistemik kan dolaşımındaki maddelerin koklear bölgeye girmesini engellemektedir. KLB'nin bir kısmı perisitler ve PVM tarafından bir çerçeve gibi sarılmaktadır. PVM'lerin çıkıntılarında mitokondri ve vezikül sayısı oldukça fazladır. KLB'de bulunan perisitlerdeki yüksek desmin proteini sayesinde kapiller damar yapısı mekanik olarak güçlenir ve damar bütünlüğü sağlanır. Peristlerin olmadığı durumda damar bütünlüğü bozularak sızıntılar başlar (15). Stria vasküleristeki KLB'nin yapısı kan beyin bariyerinde olduğu gibi sıkı bağlantılara sahiptir. Perilenf ile endolenfin iyon ve sıvı dengesi, tüy hücrelerinin iyonik içeriği KLB tarafından ayarlanmaktadır (14,15) (Şekil 3).

Lipit Peroksidasyonu

Hücre membranı ve hücre içindeki organelleri çevreleyen zar yapılarının bütünlüğü biyolojik mekanizmalar ve homeostaz için oldukça önemlidir. Hücre hasarı geliştiğinde hücre membranı ve hücre içindeki tüm organeller ve yapılar etkilenmektedir. Reaktif oksijen türleri doymamış yağ asitlerinin oksidasyonu, ox-LDL varlığı sonucunda hücre membranında lipit parçacıkları ve kolesterol molekülleri birikmeye başlar. Bu birikim sonucunda hücre membranının akışkanlığı azalır, yüzey gerilimi artar ve membran

sert bir yapıya dönüşür. Bunun sonucunda tüm vücutta bir inflamasyon süreci başlayarak patolojik tablolara derinleşmeye başlar (22). Diğer yandan, Korti organının yan sınırını oluşturan Hensen hücrelerinden salgılanan özel bir protein sayesinde, makrofajlar Korti organı dışında birikmiş lipit damlacıklarını fagosite ederler. Bunun sonucu olarak, lipit damlacıklarının skala mediaya geçişi önlenerek Korti organı lipit istilasından korunmuş olur ve iç kulaktaki olası inflamasyon engellenmiş olur (23). Tüm hücre membranındaki sertleşmeye ek olarak, damarların intima katmanı ve bazal membran yapıları da kalınlaşarak spiral modiolar arterde arteriyel stenoz gelişir. Dislipidemi ve lipit peroksidasyonu sonucunda gelişen oksidatif hasar; vasküler yapıları etkilemesine ek olarak iç kulak ve özellikle karbon monoksit için toksik özelliğindedir (24). Bu süreç dahilinde koklear mikro-dolaşım bozulacağından, O_2 ile CO_2 arasındaki gaz değişimini ve doku perfüzyonu negatif yönde etkilenir. Hipoksik ve iskemik şartlara oldukça duyarlı olan tüy hücreleri ve KO'da fonksiyon bozuklukları başlar (15,25).

Hemoreolojik Değişimlerin Koklear Mikro-Dolaşımdaki Etkileri

Periferik dokulardaki perfüzyon kan akışıyla doğrudan ilişkilidir. Kan akışının en belirleyici etkeni olan KV ise plazma içeriği ve kan hücrelerinin yapıları ve akış özelliklerinden etkilenmektedir. Plazmanın akışkanlığı belirleyen temel faktörler ise büyük molekül yapısı ile fibrinojen ve lipit düzeyidir. Buna ek olarak, fibrinojen endotel hücrelerinden salınan trombotik moleküllerle ve trombositlerle etkileşerek trombus oluşumunu da hızlandırmaktadır. Artmış lipit düzeyi, özellikle LDL düzeyi, ise endotel dokusundaki kaçak noktalardan geçerek doku makrofajları tarafından sindirilmeye başlar ve okside edilerek ox-LDL haline dönüşmeye başlar (1,3,26). Yüksek fibrinojen düzeyine eşlik eden artmış KV değerlerinin iç kulakta iskemik değişiklikler yaptığı bilinmektedir. Sistemik dolaşımdaki arterlerdeki benzer şekilde, SMA'nın endotelinde gelişen hasar ve damar intimasının kalınlaşması da inflamasyon sürecini başlatmaktadır (3,15,24,27).

Sistemik hipertansiyon gibi makro-dolaşım ve mikro-dolaşımın bozulduğu şartlarda koklear mik-

ro-dolaşım da etkilenmektedir (3). Bu fizyopatolojik süreçte ve diğer inflamasyon durumlarında vücudun stres altında kalması, stresle ilişkili moleküller olan noradrenalin, adrenalin ve katekolaminlerin salgılanmasını artırır. Bu moleküllerin kan düzeyindeki yükselme; eritrositlerin yüzeyindeki elektriksel yükü değiştirir, eritrosit agregasyonunu artırır, trombositlerin aktifleşmesine neden olur (27). Trombositleri sayısı ve boyutları da arteriyel trombozu ve venöz tromboembolizmi tetikleyen bir diğer faktördür (28). Dolayısıyla, bütün bu değerlerin değişmesiyle KV artarak koklear mikro-dolaşımın bozulmasına ve koklear hipoksiye neden olmaktadır (27). Endotel açısından değerlendirdiğimizde, mikro-dolaşımın bozulmasıyla biyomekanik olarak uyarılan endotel dokusundan özel moleküller salgılanmaya başlar. Genel olarak endotel hasar belirteçleri olarak isimlendirilen bu moleküllerin sentezlenmesini takiben; endotel hücrelerin iç şeklinde uzaması, eNOS sentezinde artış, dolaşımdan dokuya lökosit göçü, makrofaj aktivasyonu ve trombosit adezyonu gibi etkiler sonucunda endotel hasarı süreci ilerleterek inflamasyona dönüşüm olmaktadır (15,29).

Sonuç

Fizyolojik ve patolojik şartlarda kan akışının optimal olabilmesi; vücuttaki dokuların oksijenlenmesi, besin maddelerinin sağlanması ve atık maddelerin dokulardan uzaklaştırılması hayati öneme sahiptir. Hemodinamik ve hemoreolojik faktörler, makro-dolaşım ve mikro-dolaşım açısından kan akışının sürekli olması amacıyla değişimler göstermektedirler. Günümüze kadar KVH başta olmak üzere dolaşım sistemini ve kan akışını ilgilendiren tüm hastalıkların fizyopatolojik değişimlere neden olduğuna dair araştırmalar yapılmıştır. Sistemik dolaşım açısından patolojik değişimlere yol açan dislipidemi, obezite, ateroskleroz, hipertansiyon ve diyabet gibi metabolik bozukluklar; hipoksi ve iskemiye çok duyarlı olan tüy hücrelerini etkileyerek kulak çınlamasına, baş dönmesine ve işitme kaybına neden olabilmektedir. Hastalıkların oluşum sürecinde ve hatta tanı öncesinde, dolaşım sistemiyle ilgili açıklanamamış olan moleküller, hücresel ve fizyopatolojik mekanizmaları multi-disipliner bir yaklaşımla çözmek fayda sağlayacaktır.

Bu çalışma, T.C. İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi tarafından 08-09 Mayıs 2021 tarihlerinde düzenlenen “Sanal Otoloji & Odyoloji Kongresi 2021” kongresinde Sözlü Bildiri olarak sunulmuştur.

Received Date/Geliş Tarihi: 18.06.2021

Accepted Date/Kabul Tarihi: 28.09.2021

Kaynaklar

1. Guyton AC, Hall JE. Guyton and hall textbook of medical physiology, 12nd ed., Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier Inc; 2012.
2. Pehlivan F. Biyofizik, 8. Baskı, Ankara: Pelikan Yayınevi; 2015.
3. Baskurt OK, Hardeman MR, Rampling MW, Meiselman HJ. Handbook of hemorheology and hemodynamics, 1st ed., Netherlands: IOS Press; 2007.
4. Oertel H. Prandtl's essentials of fluid mechanics, 3rd ed., New York: Springer-Verlag; 2011.
5. Papaioannou TG, Stefanadis C. Vascular wall shear stress: basic principles and methods. Hellenic J Cardiol. 2005;46(1):9-15.
6. Chatzizisis YS, Jonas M, Coskun AU, Beigel R, Stone BV, Maynard C, et al. Prediction of the localization of high-risk coronary atherosclerotic plaques on the basis of low endothelial shear stress: an intravascular ultrasound and histopathology natural history study. Circulation. 2008;26;117(8):993-1002.
7. Zaromytidou M, Siasos G, Coskun AU, Lucier M, Antoniadis AP, Pafaklis MI, et al. Intravascular hemodynamics and coronary artery disease: New insights and clinical implications. Hellenic J Cardiol. 2016 Nov-Dec;57(6):389-400.
8. Kensey KR. Rheology: an overlooked component of vascular disease. Clin Appl Thrombosis/Hemostasis. 2003;9(2):93-9.
9. Bláha M, Rencová E, Bláha V, Malý R, Blazek M, Studnicka J, et al. The importance of rheological parameters in the therapy of microcirculatory disorders. Clin Hemorheol Microcirc. 2009;42(1):37-46.
10. Popel AS, Johnson PC. Microcirculation and hemorheology. Annu Rev Fluid Mech. 2005;37:43-69.
11. Xu XR, Zhang D, Oswald BE, Carrim N, Wang X, Hou Y, et al. Platelets are versatile cells: New discoveries in hemostasis, thrombosis, immune responses, tumor metastasis and beyond. Crit Rev Clin Lab Sci. 2016;53(6):409-30.
12. Hsai TK. Mechano signal transduction coupling between endothelial and smooth muscle cells: role of hemodynamic forces. Am J Physiol Cell Physiol. 2008;294(3):C659-61.
13. Chiu JJ, Chien S. Effects of disturbed flow on vascular endothelium: pathophysiological basis and clinical perspectives. Physiol Rev. 2011;91:327-87.
14. Xipeng L, Ruiyu L, Meng L, Yanzhuo Z, Kaosan G, Liping W. Effects



- of diabetes on hearing and cochlear structures. *Journal of Otology*. 2013;8(2):82-7.
15. Shi X. Physiopathology of the cochlear microcirculation. *Hear Research*. 2011;282(1-2):10-24.
16. Hendrix P, Griessenauer CJ, Foreman P, Loukas M, Fisher WS 3rd, Rizk E, et al. Arterial supply of the lower cranial nerves: a comprehensive review. *Clin Anat*. 2014;27(1):108-17.
17. Yıldırım N. Hearing impairment in vascular disorders. *Van Tıp Derg*. 2012;19(3):149-57.
18. Shi X. Cochlear vascular pathology and hearing loss. In: Ramkumar V, Rybak L, editors. *Inflammatory Mechanisms in Mediating Hearing Loss*. Cham: Springer; 2018. P. 61-90.
19. Nyberg S, Abbott NJ, Shi X, Steyger PS, Dabdoub A. Delivery of therapeutics to the inner ear: The challenge of the blood-labyrinth barrier. *Sci Transl Med*. 2019;11(482):eaa0935.
20. Adachi N, Yoshida T, Nin F, Ogata G, Yamaguchi S, Suzuki T, et al. The mechanism underlying maintenance of the endocochlear potential by the K⁺ transport system in fibrocytes of the inner ear. *J Physiol*. 2013;591(18):4459-72.
21. Hibino H, Kurachi Y. Molecular and physiological bases of the K⁺ circulation in the mammalian inner ear. *Physiology (Bethesda)*. 2006;21:336-45.
22. Ammendolia DA, Bement WM, Brumell JH. Plasma membrane integrity: implications for health and disease. *BMC Biol*. 2021;13;19(1):71.
23. Urrutia R A, Kalinec F. Biology and pathobiology of lipid droplets and their potential role in the protection of the organ of Corti. *Hear Res*. 2015;330(Pt A):26-38.
24. Quaranta N, Squeo V, Sangineto M, Graziano G, Sabbà C. High total cholesterol in peripheral blood correlates with poorer hearing recovery in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *PLoS One*. 2015;24;10(7):e0133300.
25. Heigl F, Hettich R, Suckfuell M, Luebbbers CW, Osterkorn D, Osterkorn K, et al. Fibrinogen/LDL apheresis as successful second-line treatment of sudden hearing loss: a retrospective study on 217 patients. *Atheroscler Suppl*. 2009;29;10(5):95-101.
26. Yaylalı YT, Küçükaslan M. Endotel disfonksiyonu. *Pamukkale Tıp Derg* 2011; 4(3):152-57.
27. Lu YY, Jin Z, Tong BS, Yang JM, Liu YH, Duan M. A clinical study of microcirculatory disturbance in Chinese patients with sudden deafness. *Acta Otolaryngol*. 2008;128(11):1168-72.
28. Ulu S, Ulu MS, Ahsen A, Yucedag F, Aycicek A, Celik S. Increased levels of mean platelet volume: a possible relationship with idiopathic sudden hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013;270(11):2875-8.
29. Yoon SH, Kim ME, Kim HY, Lee JS, Jang CH. Inflammatory cytokines and mononuclear cells in sudden sensorineural hearing loss. *J Laryngol Otol*. 2019;133(2):95-101.